



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS Y
EPIDEMIOLÓGICAS DEL SARCOMA DE KAPOSÍ EN EL
HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN –
CALLAO (2002-2007)**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Anatomía Patológica

AUTOR

Lourdes Susana Huanca Amesquita

LIMA – PERÚ
2010

I. RESUMEN

2.1 Introducción.- El Sarcoma de Kaposi (SK) es una lesión vascular de bajo potencial maligno de presentación cutánea en forma de máculas, parches, placas o nódulos; pero también puede involucrar mucosas, ganglios linfáticos y órganos viscerales. Ocurre en cuatro variedades clínicoepidemiológicas: Clásico, asociado a infección por VIH, endémico y el asociado con inmunodepresión iatrogénica. Está fuertemente asociada con la infección con el herpes virus humano 8 (HHV-8). Debido a las diferentes formas de presentación clínicoepidemiológica e histopatológica del SK, es importante el conocimiento de estas y su diagnóstico diferencial por parte del anatomopatólogo. El presente estudio retrospectivo describe las características clínico patológicas y epidemiológicas del SK en el periodo 2002-2007 en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC), principal centro de referencia de pacientes portadores de VIH en el Callao.

2.2 Metodología.- Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal. Población de estudio: Pacientes con diagnóstico histopatológico de SK en el servicio de anatomía patológica del HNDAC en el periodo descrito. Técnica y método de trabajo: Se recolectaron todos los casos con diagnóstico histopatológico de SK cuyas muestras fueron procesadas en el Servicio de Patología del HNDAC en el periodo 2002 -2007, siendo seleccionados 58 casos. Se realizó estudio histológico de las láminas y revisión de las historias clínicas, obteniéndose los datos de antecedentes personales, epidemiológicos y clínicos. Se elaboró una base de datos considerándose los datos generales y las variables incluidas en el estudio, los que fueron clasificados, tabulados y sometidos a pruebas estadísticas para la determinación de frecuencias. Se aplicó la prueba de χ^2 para comparar los porcentajes ($p < 0.05$).

2.3 Resultados.- En el periodo de estudio se encontraron 58 casos de SK, confirmados por estudio histopatológico. De estos, 45 (77,6%) correspondieron a la variedad asociada a infección por VIH y 13 (22,4%) correspondieron a la variedad Clásica. La edad promedio de presentación en el SK asociado a infección por VIH fue de 37,4 años (rango de 24 a 59) y la del SK Clásico fue de 72,6 años (rango de 60 a 88 años). Siendo la mayoría varones entre los 24 a 40 años. Hubo un caso predominio de afectación de pacientes del sexo masculino en ambas variedades de SK; siendo un total de 50 casos en varones (86,2%) y 8 casos en mujeres (13,8%). La forma mas frecuente de presentación clínica incluye lesiones múltiples en el 61,5% de casos de la variedad Clásica y el 68,9% para la variedad asociada a VIH, en ambas variedades con compromiso cutáneo predominante. En menor cuantía hubo compromiso de mucosa oral, ganglionar y visceral sólo en los casos de SK asociados a VIH. En el SK asociado al VIH la distribución de lesiones cutáneas se dió en miembros, tórax, cabeza y cuello; predominaron los estadios en placa (35,6%) y parche (28,6%) ($p < 0,05$). La distribución de las lesiones cutáneas en los casos de SK Clásico se vió sólo en miembros inferiores (92,3%) y un caso en región genital (7,7%). Las lesiones cutáneas se presentaron en estadios de placa (53,8%) y nódulo (46,2%) ($p < 0,05$). En el SK asociado a VIH los hallazgos histopatológicos mas frecuentes fueron la proliferación vascular marcada (71,1%), la extravasación de hematíes leve (68,9%), presencia de infiltrado linfoplasmocitario leve (55,6%), presencia de cuerpos hialinos citoplasmáticos (55,6%), la presencia de agregados de células fusiformes escasos (48,9%) y los depósitos de hemosiderina escasos (44,4%). Los cuales se correlacionan con las formas de presentación clínica predominante, los estadios de placa y parche. En el SK Clásico los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron la proliferación vascular marcada (84,6%) con agregados de células fusiformes predominantes (53,8%), la extravasación de hematíes leve (38,5%) y los depósitos de hemosiderina escasos (30,8%). Los cuales se correlacionan con las formas de presentación clínica predominante, los estadios de placa y nódulo.

Palabras clave: Sarcoma de Kaposi, Herpes virus tipo 8, VIH

II. INTRODUCCIÓN

2.1 Planteamiento del estudio

2.1.1 Descripción del problema

El Sarcoma de Kaposi (SK), descrito en 1872 por Moriz Kaposi, es una neoplasia del endotelio vascular de origen multifactorial.

Antes del advenimiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el SK era prácticamente desconocido en nuestra región, a pesar de su relativa frecuencia en África, Europa Oriental y el Mediterráneo. Con la aparición del SIDA su incidencia se incrementó considerablemente, convirtiéndose en una de las neoplasias mayormente asociadas a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y en una de las primeras entidades en definir el estadio SIDA en los años 80^(1,2,4,5,6,7,11).

2.1.2 Antecedentes del problema

Grandez y Rivas (12) establecieron que dentro de los tumores malignos de piel estudiados entre los años 1998 y 2001 en el servicio de anatomía patológica del Hospital Nacional Daniel A. Carrión (HNDAC), el SK correspondía al 7,8% y encontró un grado de acierto en la relación clínico patológica del 90%.

Mohanna y col.⁽¹³⁾ encontraron 86 casos de SK en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, de los cuales el 24.41% fueron de la variedad clásica y 75.58% de la variedad epidémica, siendo las lesiones más comunes los nódulos (50%), seguidos por placas (38%), máculas (32%) y pápulas (19%).

2.1.3 Fundamentos

2.1.3.1 Marco teórico

Definición

El Sarcoma de Kaposi (SK) es una lesión vascular de bajo potencial maligno que se presenta más frecuentemente con lesiones cutáneas en la forma de máculas, parches, placas o nódulos; pero también puede involucrar mucosas, ganglios linfáticos y órganos viscerales. La

enfermedad está fuertemente asociada con la infección con el herpes virus humano 8 (HHV-8). ^(1,2,3,4,5,6,7,8,11,22,25)

Características Clínicas

Las características clínicas del SK son bastante conocidas, debido al gran aumento de la incidencia de este tumor ocasionado por el advenimiento de la epidemia del SIDA en los años 80s. Esta neoplasia ocurre en cuatro variedades clínico epidemiológicas bien definidas ^(1,4,5,6,7,11).

El SK Clásico es un proceso indolente que afecta predominantemente a ancianos del este medio europeo o de descendencia italiana, se manifiesta por máculas y placas múltiples, coalescentes, pardo rojizas en partes distales de las extremidades inferiores. Un subgrupo de pacientes presenta lesiones que asemejan linfangiomas profundos, acompañadas por linfedema. Tumores nodulares, a veces ulcerados, de la piel y vísceras aparecen eventualmente en esta variante, pero sólo después de un periodo prolongado de tiempo; infrecuentemente causa la muerte al paciente

El SK Endémico se ve en pacientes jóvenes de raza negra de áreas restringidas del continente africano. El compromiso de hombres y mujeres es similar y su edad media es menor en dos a tres décadas que la encontrada en aquellos con la forma clásica. Este desorden es rápidamente progresivo, con aparición temprana de lesiones nodulares y compromiso de ganglios linfáticos y órganos internos.

El SK asociado con inmunosupresión iatrogénica comparte características clínicas con los subtipos clásico y africano; afecta primariamente a receptores de trasplantes de órganos alogénicos.

El SK asociado a VIH, tiene una apariencia decepcionantemente inocua en su inicio, tomando la forma de parches maculares mal definidos que a menudo asemejan equimosis. Tiene un claro predominio de presentación en varones. Sin embargo, su incidencia ha comenzado a declinar con el advenimiento de la Terapia Antiretroviral de Gran Amplitud (TARGA), contrastando con que el número de individuos infectados continúa aumentando en todas partes del mundo ⁽⁸⁾. La regresión parcial o completa del SK puede ocurrir con el TARGA o con quimioterapia ⁽²⁷⁾. En los pacientes con SIDA el tumor puede afectar virtualmente cualquier área cutánea así como las mucosas, el compromiso visceral también aparece rápidamente.

Las variantes endémica, asociada a transplantes y relacionada al VIH evolucionan más rápidamente y a menudo son fatales.

Varios puntos en común han emergido los que unen a todas las variantes del SK. Un factor es el alelo HLA-DR5, que está grandemente sobre representado en pacientes con SK cuando se comparan con la población en general. El segundo es la seropositividad para el citomegalovirus (CMV). Secuencias genómicas del virus del herpes humano tipo 8 (HHV8) se han detectado en el SK mediante análisis moleculares, en común con varias otras irrefutables neoplasias endoteliales de la piel. Por lo tanto sería sostenible concluir que el SK puede resultar de los efectos de la coinfección VIH-CMV-HHV8 en individuos susceptibles (HLA-DR5 positivos?), permitiendo a los agentes virales expresar un potencial latente para la transformación celular y la oncogénesis ^(1,11).

La transmisión horizontal del HHV8 por la saliva parece ser la vía más común no solo en familias de regiones endémicas, sino también entre grupos de alto riesgo en los países occidentales. Sin embargo la transmisión vertical, sexual y sanguínea, y la transmisión relacionada a transplantes siguen siendo de importancia significativa a nivel mundial⁽⁹⁾.

Hallazgos Microscópicos

No hay diferencia fundamental en las características microscópicas del SK entre los varios grupos clínicos ^(1,4,5,6,7). El SK temprano a menudo toma la forma macular o en parche. Microscópicamente esta variante es extremadamente sutil, se ve una proliferación limitada de vasos sanguíneos pequeños, atenuados, interanastomosantes en el corium reticular alrededor de los apéndices cutáneos, junto a escaso aumento de células fusocelulares a través del tejido conectivo dérmico. Los vasos sanguíneos pequeños preexistentes están a menudo resaltados por un infiltrado linfoplasmocitario. El signo “promontorio” (canales neovasculares que protuyen dentro de vasos ya existentes), es un hallazgo de ayuda. Pequeños agrupamientos de vasos sanguíneos venulares distribuidos por toda la dermis en algunos casos, y los eritrocitos extravasados son inconspicuos, si es que están presentes. El endotelio dentro del nuevo (neoplásico) vaso sanguíneo, se encuentra a menudo apoptótico en el estadio en parche; esto no se debería de esperar en proliferaciones vasculares benignas.

El SK en el estadio en placa presenta la apariencia de agregados más organizados de células fusocelulares, que forman pequeños fascículos que se mezclan con canales neovasculares de tamaño capilar, eritrocitos extravasados, hemosiderina y gránulos de hemosiderina estromal. Los

grupos de células neoplásicas están a menudo dispersos en la dermis, pero algunas veces asumen una configuración pseudolobular. Es también útil en el diagnóstico la presencia de glóbulos hialinos en las células endoteliales neoplásicas, estos representan a eritrocitos fagocitados y se colorean con PAS-díastasa ⁽⁷⁾; su sola presencia no es suficiente para el diagnóstico de SK, porque estos glóbulos pueden verse en proliferaciones vasculares no neoplásicas de la piel; sin embargo, son de ayuda cuando se interpretan en el contexto apropiado. Finalmente, pequeñas proyecciones papilares de células tumorales pueden observarse dentro de los espacios neovasculares ectásicos en este estadio del SK, junto con perfiles luminales disecantes, racemosos a través de la dermis.

La fase nodular es el verdadero estadio de células fusocelulares del SK, donde los elementos fusiformes proliferantes son predominantes. Los núcleos son algo hipercromáticos, con nucleolos inconspicuos; el citoplasma escaso y anfofílico. Una característica diagnóstica es la presencia de vacuolas citoplasmáticas en las células fusocelulares, representando quizás un intento primitivo en la formación de luces vasculares. Las células fusiformes del SK parecen respetar zonas dérmicas que rodean a los vasos preexistentes, dejando manguitos hipocelulares alrededor de las últimas estructuras. Los eritrocitos extravasados y depósitos estromales de hemosiderina son máximos en el estadio nodular, y los glóbulos hialinos son numerosos en las células neoplásicas.

Se describen también subtipos morfológicos mencionados en literaturas antiguas como SK anaplásico y telangiectático, así como algunas variantes linfedematosas; y numerosas variantes recientemente descritas incluyendo

la hiperqueratósica, la queloidal, la micronodular, la tipo granuloma piogénico, la equimótica y la intravascular ^(17,27).

Lesiones involutivas como resultado del tratamiento con TARGA pueden mostrar arquitectura circunscrita con celularidad disminuida y una densa respuesta estromal fibrótica alrededor. La quimioterapia induce una disminución en el número de células fusiformes, prominencia de microvasos, siderófagos e infiltrado linfocítico perivascular superficial en la dermis ^(17,27).

A nivel de los ganglios linfáticos, el infiltrado puede ser uni o multifocal y el ganglio puede estar completamente reemplazado por el tumor. Las lesiones tempranas pueden ser sutiles, mostrando sólo un aumento del número de los canales vasculares acompañado de infiltración por células plasmáticas ⁽⁶⁾.

En los órganos viscerales, las lesiones tienden a respetar la arquitectura de los órganos involucrados y se diseminan a lo largo de las estructuras vasculares, bronquios, áreas portales en el hígado, etc. y de estos lugares comprometen al parénquima adyacente ⁽⁶⁾.

Inmunohistoquímica

El antígeno nuclear asociado latente-1 (LANA1) para el HHV-8, que puede detectarse mediante inmunohistoquímica, es altamente selectivo para el SK independientemente del subgrupo epidemiológico ^(2,3).

Las células de las estructuras vasculares claramente desarrolladas son usualmente positivas para marcadores vasculares, mientras que las células fusiformes muestran positividad para CD34 y CD31 pero son FactorVIII negativas ^(3,6). En su estadio de parche el SK se reconoce sólo por

morfología, mientras que en su estadio fusocelular o nodular, las células tumorales tienden a perder los marcadores relacionados con endotelio ⁽³⁾.

Genética

Se ha demostrado que las células del SK expresan un oncogen activado, llamado K-FGF(6).

Diagnóstico Diferencial

Dentro del diagnóstico diferencial con lesiones benignas tenemos que incluir a la verruga peruana, la angiomasia bacilar, el granuloma piógeno, hemangioma u otras proliferaciones vasculares benignas. Hemangiomas atípicos y linfangioendoteliomas benignos pueden simular la imagen morfológica del estadio en parche del SK. Los dos primeros tumores no muestran el signo microscópico del promontorio y carecen de inmunoreactividad para el antígeno nuclear asociado latente-1 (LANA1) para el HHV8 ^(1,5,6,17)

El diagnóstico diferencial del SK de células fusiformes incluye al leiomioma, melanoma de células fusiformes, carcinoma escamoso de células fusiformes, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, neoplasias fibrohistiocíticas (especialmente histiocitomas fibrosos angiomatoides así como variantes atípicas de fibrohistiocitoma y dermatofibrosarcoma protuberans) y angiosarcoma de células fusiformes. Este último es una lesión rara con atributos microscópicos casi idénticos a los de la forma nodular del SK. Sin embargo, las características clínicas de ambos difieren ^(1,2). Los angiosarcomas de células atípicas muestran también un grado más alto de atipia nuclear y de actividad mitótica. Más

aún, estudios para el HHV8 son típicamente positivos para el SK pero no para el angiosarcoma de células fusiformes.

Factores Pronósticos

La evolución de la enfermedad depende del tipo clínico epidemiológico del SK y de su extensión clínica. También esta modificada por el tratamiento que incluye cirugía, radio y quimioterapia. Los casos con un amplio compromiso visceral por lo común responden pobremente al tratamiento.

2.2 Justificación

La incidencia de infección por VIH es la mas alta a nivel de Lima y Callao, llegando al 75% de los casos detectados en el Perú ⁽¹⁶⁾.

Debido a las diferentes formas de presentación clínica, epidemiológica e histopatológica del SK, el conocimiento de estas por parte del anatomopatólogo y su diagnóstico diferencial es importante.

El presente estudio retrospectivo describe las características clínico patológicas y epidemiológicas en el periodo 2002-2007 en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, principal centro de referencia de pacientes portadores de VIH en el Callao.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio:

Descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal.

3.2 Población de estudio:

Pacientes con diagnóstico histopatológico de Sarcoma de Kaposi en el servicio de anatomía patológica del HNDAC en el periodo descrito.

3.3 Técnica y método de trabajo:

Se recolectaron todos los casos de pacientes con diagnóstico histopatológico de Sarcoma de Kaposi cuyas muestras fueron procesadas en el Servicio de Patología del Hospital Daniel A. Carrión en el periodo 2002 -2007, siendo seleccionados 58 casos.

Se realizó estudio histológico de las láminas de cada caso y revisión de las historias clínicas de estos pacientes, obteniéndose los datos de antecedentes personales, epidemiológicos y clínicos.

Se elaboró una base de datos con los datos obtenidos, considerándose los datos generales y las variables incluidas en el estudio, los que fueron clasificados, tabulados y sometidos a pruebas estadísticas para la determinación de frecuencias. Se aplicó la prueba de χ^2 para comparar los porcentajes ($p < 0.05$). Los resultados fueron procesados con el paquete estadístico SPSS 12.0⁽¹⁰⁾.

IV. RESULTADOS

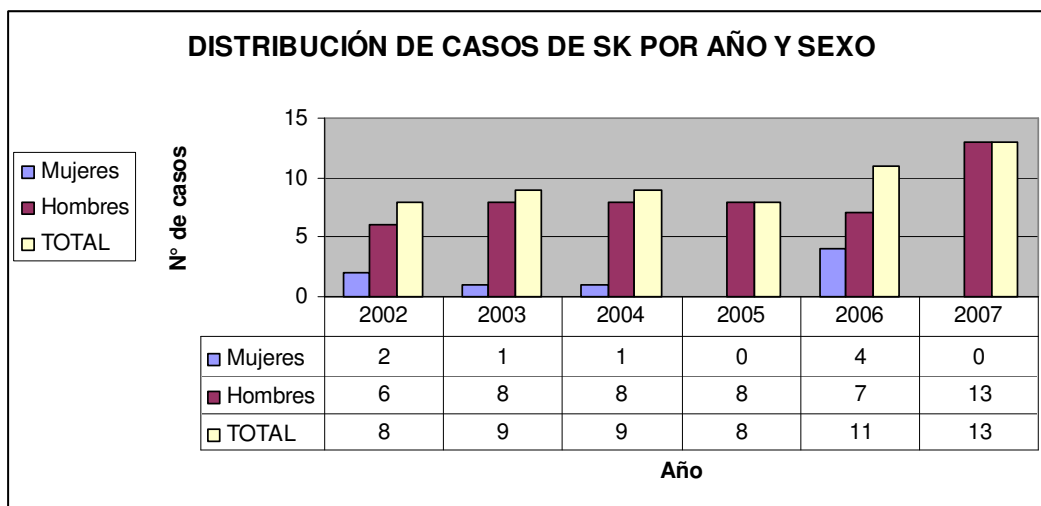
TABLA N°1

DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE SK POR AÑO

AÑO	N° CASOS	%
2002	8	13.8
2003	9	15.5
2004	9	15.5
2005	8	13.8
2006	11	19.0
2007	13	22.4
TOTAL	58	100.0

Se registraron 58 casos durante el periodo de estudio, con número creciente de casos por año

GRÁFICO N°1



Se observa que el mayor número de casos se reportó en varones

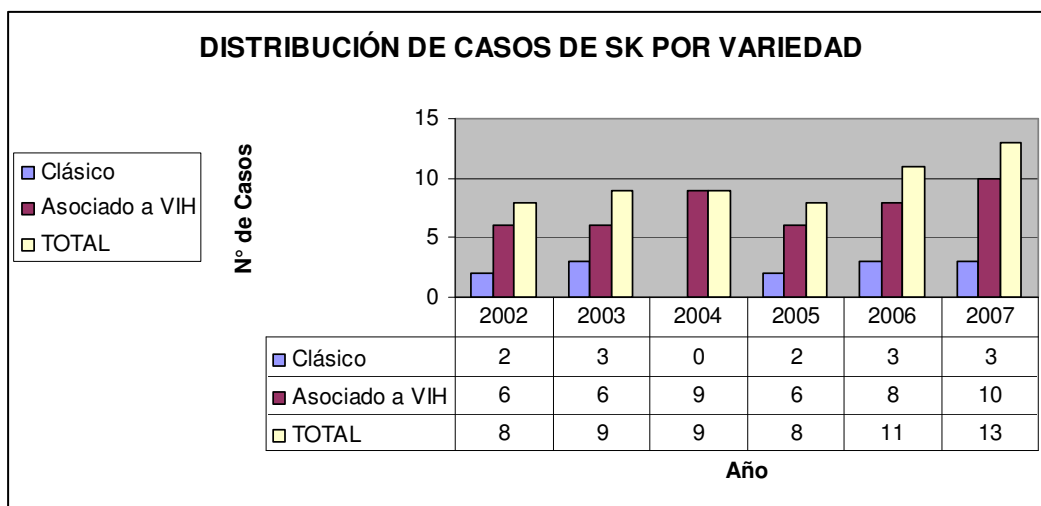
TABLA N°2

DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE SK POR VARIEDAD

VARIEDAD	MUJERES		HOMBRES		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%
CLÁSICO ASOCIADO AL VIH	3	5.2	10	17.2	13	22.4
	5	8.6	40	69.0	45	77.6
TOTAL	8	13.8	50	86.2	58	100.0

La mayoría de casos de SK fueron los asociados a infección por el VIH

GRÁFICO N°2



En todos los años prevalecieron los casos de SK asociado a VIH

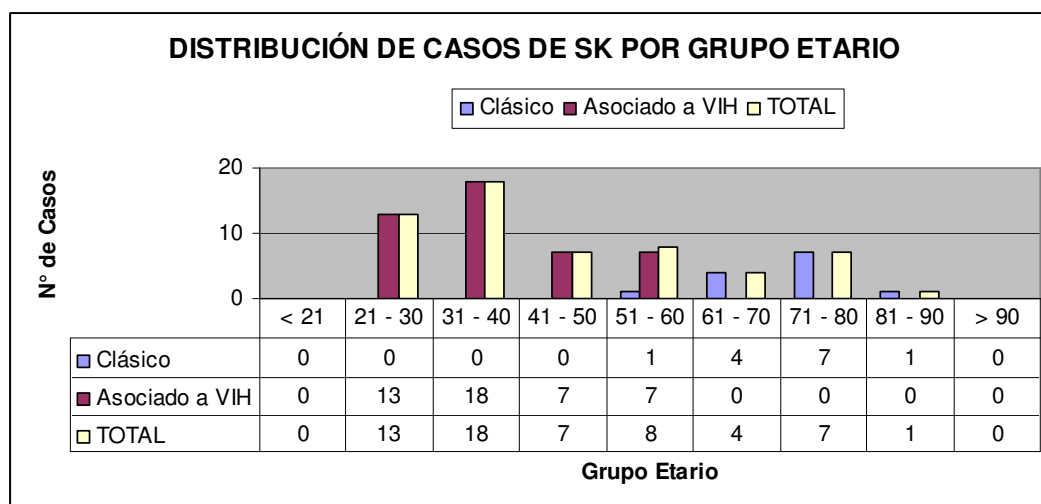
TABLA N° 3

DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE SK POR GRUPOS ETARIOS

GRUPO ETARIO	SK CLÁSICO				SK ASOCIADO A VIH				TOTAL	
	MUJERES		HOMBRES		MUJERES		HOMBRES			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 21	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
21 - 30	0	0.0	0	0.0	0	0.0	13	22.4	13	22.4
31 - 40	0	0.0	0	0.0	4	6.9	14	24.1	18	31.0
41 - 50	0	0.0	0	0.0	1	1.7	6	10.3	7	12.1
51 - 60	0	0.0	1	1.7	0	0.0	7	12.1	8	13.8
61 - 70	0	0.0	4	6.9	0	0.0	0	0.0	4	6.9
71 - 80	2	3.4	5	8.6	0	0.0	0	0.0	7	12.1
81 - 90	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
> 90	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
TOTAL	3	5.2	10	17.2	5	8.6	40	69.0	58	100.0

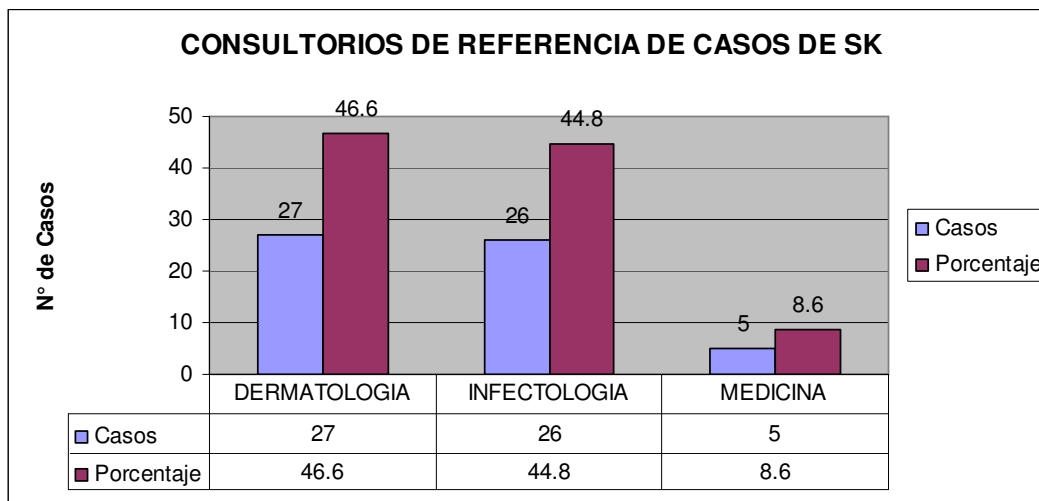
La mayoría de casos de SK se presentaron en el grupo etáreo de 31-40 años (cuarta década de vida)

GRÁFICO N°3



Los casos de SK clásico se presentaron entre la quinta y novena décadas de vida, mientras que los casos asociados al VIH se presentaron entre la tercera y sexta décadas de vida

GRÁFICO N°4



Los consultorios que mostraron mayor captación de casos de SK fueron Dermatología e Infectología

TABLA N°4

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS CASOS DE SK

PRESENTACIÓN CLÍNICA		VARIEDAD DE SK			
		CLASICO		ASOCIADO A VIH	
		N°	%	N°	%
LESION	Única	4	30.8	14	31.1
	Múltiple	8	61.5	31	68.9
CUTANEA (lesión predominante)					
	Mácula	0	0.0	7	15.6
	Parche*	0	0.0	13	28.9
	Placa*	7	53.8	16	35.6
	Nódulo*	6	46.2	9	20.0
MUCOSA ORAL		0	0.0	10	22.2
GANGLIONAR		0	0.0	1	2.2
VISCERAL		0	0.0	2	4.4

*p<0,05

Predominaron las lesiones múltiples. Siendo el compromiso predominante el de piel, en forma de placas y nódulos

TABLA N°5

DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES EN LOS CASOS DE SK

UBICACIÓN		VARIEDAD DE SK			
		CLÁSICO		ASOCIADO A VIH	
		N°	%	N°	%
	CABEZA Y CUELLO	0	0.0	12	26.7
	TRONCO	0	0.0	14	31.1
	MIEMBROS SUPERIORES	0	0.0	16	35.6
	MIEMBROS INFERIORES	12	92.3	18	40.0
	GENITALES	1	7.7	0	0.0

Las zonas más afectadas por las lesiones fueron los miembros inferiores y superiores

TABLA N ° 6

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LOS CASOS DE SK

		VARIEDAD DE SK			
		CLÁSICO		ASOCIADO A VIH	
		N°	%	N°	%
HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS					
PROLIFERACIÓN VASCULAR					
	Sutil	2	15.4	13	28.9
	Marcada	11	84.6	32	71.1
SIGNO DEL PROMONTORIO		4	30.8	10	22.2
INFILTRADO LINFOPLASMOCITARIO					
	Leve	1	7.7	25	55.6
	Moderado	2	15.4	4	8.9
	Severo	0	0.0	1	2.2
CUERPOS HIALINOS CITOPASMÁTICOS		3	23.1	25	55.6
EXTRAVASACIÓN DE HEMATÍES					
	Leve	5	38.5	31	68.9
	Moderada	4	30.8	5	11.1
	Severa	3	23.1	3	6.7
DEPÓSITOS DE HEMOSIDERINA					
	Escasos	4	30.8	20	44.4
	Abundantes	3	23.1	6	13.3
CÉLULAS FUSIFORMES LESIONALES					
	Escasos	6	46.2	22	48.9
	Predominantes	7	53.8	10	22.2
OTROS					
INFECCIONES OPORTUNISTAS					
	Herpes Cutáneo	0	0.0	2	4.4
	Histoplasmosis	0	0.0	1	2.2

En el SK asociado a VIH lo mas frecuente fue la proliferación vascular marcada, extravasación de hematíes, presencia de infiltrado linfoplasmocitario leve, presencia de cuerpos hialinos citoplasmáticos, presencia de agregados de células fusiformes, la extravasación de hematíes y los depósitos de hemosiderina.

En el SK Clásico lo más frecuente fue la proliferación vascular marcada con agregados de células fusiformes predominantes, la presencia de cuerpos hialinos citoplasmáticos, la extravasación de hematíes y los depósitos de hemosiderina.

V. DISCUSIÓN

El SK es una proliferación reactiva de las células endoteliales fuertemente asociada a la infección por el HHV-8, se le considera una lesión vascular de bajo potencial maligno. Sus variedades mas frecuentes son el SK asociado a infección por VIH (epidémico) y el SK Clásico. En nuestro país la incidencia de infección por VIH es la mas alta a nivel de Lima y Callao, llegando al 75% de los casos detectados ⁽¹⁶⁾. El presente estudio fue realizado en el principal centro de referencia de pacientes con VIH en el Callao.

Durante el periodo 2002-2007 se registraron 58 casos de SK confirmados con estudio histopatológico. La verdadera incidencia de esta patología no puede ser determinada en nuestra serie pues presentaría, un subregistro de casos ya que esta sólo incluye los casos con diagnóstico histopatológico y no los casos con diagnósticos clínico característico. Con respecto a la variedad de SK, 45 casos (77,6%) estuvieron asociados al VIH y 13 casos (23,4%) correspondieron a SK Clásico. Mohanna y col. ⁽¹³⁾ encontraron 86 casos de SK en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre los años 1969 y 2003, de los cuales el 24.41% fueron de la variedad clásica y 75.58% de la variedad epidémica, cifras similares a las nuestras. En el caso del SK Clásico, Mohanna y col. ⁽¹⁹⁾, describieron una incidencia de 2,54/10 000 pacientes atendidos en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante un período de 48 años (1946-2004), incidencia que también estuvo basada en los casos confirmados por histología,

De nuestros casos, la gran parte, 50 (86,2%) correspondieron a varones, siendo la relación hombre:mujer de 6:1.

La edad al momento de diagnóstico del SK asociado a VIH estuvo comprendida entre los 24 y 59 años (media 37,4 años), estando la mayoría entre los 24 y 40

años. Para el SK Clásico la edad al momento de diagnóstico estuvo comprendida entre los 60 y 88 años (media 72,6 años), estando la mayoría entre los 70 y 80 años.

La gran mayoría de casos fueron referidos desde los consultorios de Dermatología y Epidemiología, correspondiendo al 46,6% y 44,8% de los casos respectivamente. Los nuevos casos de SK epidémico usualmente ocurren en pacientes con inmunosupresión avanzada, reflejando un diagnóstico y tratamiento tardío o ausente de la infección por el VIH.

En cuanto a las características clínicas del SK, el asociado al VIH se caracterizó por una presentación con lesiones múltiples con compromiso cutáneo predominante, y en menor frecuencia también de mucosa oral (en paladar), compromiso ganglionar y visceral (hallada en estudio necrópsico) distribuyéndose en miembros, tórax, cabeza y cuello, y en vísceras como pulmón y tracto gastrointestinal. En las lesiones cutáneas predominaron los estadios en placa y parche ($p < 0,05$). En el estudio de Mohanna y col ⁽¹³⁾, las lesiones cutáneas más comunes fueron los nódulos (50%), seguidos por placas (38%), máculas (32%) y pápulas (19%).

Se halló también infecciones oportunistas agregadas comprometiendo piel, correspondiendo 2 casos a herpes y un caso a histoplasmosis. Las infecciones cutáneas por Herpes virus en pacientes VIH positivos se presentan hasta en un 20% de los casos y las por Histoplasmosis hasta en un 17% ⁽²⁶⁾. Se halló compromiso ganglionar cervical en un 2,2% y compromiso visceral en un 4,4% de estos casos, estos últimos fueron hallazgos de necropsia, desconociéndose si el resto de pacientes que fallecieron (no necesariamente por la neoplasia) tenían compromiso visceral. Se observó que el SK fue una entidad frecuente en los

pacientes VIH positivos, siendo inclusive en algunos casos su diagnóstico motivo de indagación de infección por VIH en los pacientes que desconocían su seropositividad.

La presentación clínica predominante del SK Clásico se caracterizó por lesiones múltiples con compromiso cutáneo; sin compromiso de mucosas, ganglionar o visceral; distribuyéndose sólo en miembros inferiores y un caso en región genital.

Las lesiones cutáneas se presentaron en estadios de placa y nódulo ($p < 0,05$).

El diagnóstico definitivo de todas las variedades de SK es mediante estudio histopatológico. La mayoría de patólogos están familiarizados con el cuadro histológico usual (típico) del SK mientras progresa de estadio.

En el SK asociado a VIH los hallazgos histopatológicos mas frecuentes fueron la proliferación vascular marcada, la extravasación de hematíes, presencia de infiltrado linfoplasmocitario leve, presencia de cuerpos hialinos citoplasmáticos, presencia de agregados de células fusiformes, la extravasación de hematíes y los depósitos de hemosiderina. Los cuales se correlacionan con las formas de presentación clínica predominante, los estadios de placa y parche.

En el SK Clásico los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron la proliferación vascular marcada con agregados de células fusiformes predominantes, la presencia de cuerpos hialinos citoplasmáticos, la extravasación de hematíes y los depósitos de hemosiderina. Los cuales se correlacionan con las formas de presentación clínica predominante, los estadios de placa y nódulo.

El diagnóstico microscópico de estadios tempranos del SK puede ser complicado debido a que la proliferación de células fusiformes aún no es evidente. Todos estos factores podrían constituir limitaciones al momento del examen histopatológico,

sobretudo cuando no se tiene como posibilidad diagnóstica al SK, situación posible al subestimar la frecuencia real de esta enfermedad en nuestro medio.

En el estadio macular y parche que representan la fase mas temprana en la evolución del SK cutáneo, se presentan quizás la mayor probabilidad de causar dificultades diagnósticas. El aspecto inicial a bajo poder, puede mostrar hiperpigmentación de la capa basal o quizás el aspecto a alguna forma de dermatosis inflamatoria leve. Sin embargo, a mayor aumento están los signos de un proceso vasoformativo sutil compuesto por espacios vasculares tipo hendiduras o irregulares, que tienden a ser más notorios en la vecindad inmediata de los vasos dérmicos nativos y de los apéndices cutáneos (Anexo: Figs. 1, 2 y 3). La protusión de estas estructuras vasculares nativas microscópicas en las luces de los canales neoplásicos mas ectásicos da como resultado al característico signo del promontorio (Anexo: Fig 4). La dermis interviniente frecuentemente revela disección de sus fascículos de colágeno por los espacios vasculares tipo hendidura cubiertos por un monocapa de células endoteliales aplanadas relativamente vanales, con un grado variable de extravasación de hematíes. Los canales recién formados a menudo contienen hematíes (Anexo: Fig 2). También hay un evidente fondo de infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos y células plasmáticas, a menudo acompañado por macrófagos cargados de hemosiderina. Estas células mononucleares tienden a estar concentradas alrededor de los vasos nativos y de los anexos cutáneos ^(17,18,20,21,23,24) (Anexo: Fig 1, 2 y3).

En el estadio en placa del SK, el cuadro histológico se caracteriza por un infiltrado vascular más difuso, acompañado por una celularidad mayor y extensión ocasional de este proceso hacia el tejido adiposo subcutáneo subyacente. Las células intralesionales tienen a ser más fusiformes y a disponerse en fascículos cortos, a

menudo desordenados. Los fascículos cortados transversalmente muestran un aspecto en “colador”. Las figuras mitóticas son escasas y no hay pleomorfismo significativo. Glóbulos hialinos intra- y extracelulares, que representan probablemente hematies en decadencia, se ven a menudo. El escrutinio cuidadoso revelará frecuentemente “autoluminación”, donde un eritrocito está contenido dentro de una clara vacuola paranuclear en el citoplasma de una célula endotelial fusocelular, observada en una sección transversal. Numerosos canales vasculares disecantes conteniendo eritrocitos ocupan la dermis interviniente, al mismo tiempo que hay evidencia de un fondo inflamatorio crónico rico en células plasmáticas con siderófagos entremezclados y pigmento libre de hemosiderina ^(17,18,20,21,23,24). (Anexo: Figs. 5, 6, 7 y 8)

La forma nodular del SK generalmente no muestra dificultad diagnóstica. Sin embargo, ocasionalmente, una lesión nodular pequeña de SK puede confundirse con un granuloma biogénico. El SK nodular muestra expansión dérmica por una proliferación celular variable, relativamente circunscrita de células neoplásicas fusiformes dispuestas en fascículos. Los hematíes se encuentran contenidos dentro de los canales tipo hendidura entre las células fusiformes individuales. Una inspección cuidadosa revelará mitosis ocasionales, las células lesionales son relativamente monomórfas, pero pueden ser muy pleomórficas. Los glóbulos hialinos se ven más fácilmente, así como el fenómeno de autoluminación ^(17,18,20,21,23,24). (Anexo: Figs 9, 10, 11, 12 y 13)

A pesar de que todos estos hallazgos histopatológicos junto a los hallazgos clínicos y antecedentes epidemiológicos pueden llevarnos al diagnóstico de SK, son los estadios tempranos los que conllevan mayor dificultad y la falla en identificar una lesión determinada como SK puede llevar a un retraso en el

diagnóstico o a un manejo inadecuado. El diagnóstico también puede ser problemático, especialmente en biopsias pequeñas o superficiales. Variantes histopatológicas poco frecuentes o muy poco reportadas de SK pueden significar retos diagnósticos especialmente cuando la lesión se ve alterada por ulceración, linfedema o infecciones secundarias. Por lo que se hace necesario el estudio con inmunohistoquímica para detección de HHV-8, por su gran especificidad para esta entidad. Ninguna institución del Estado cuenta con este marcador, el que sólo se halla en laboratorios privados.

El compromiso ganglionar (Anexo: Fig 14) y visceral por SK fue inferior al 5%, cifra equiparable a la encontrada por Mohanna y col ⁽¹³⁾. La falta de estudio necrópsico de estos pacientes hace que la adecuada valoración de estas formas de presentación sean subestimadas.

El hallazgo de infecciones oportunistas (en nuestra serie por herpes virus e histoplasma) asociadas a las lesiones de los pacientes con SK asociado a VIH, fue microscópico y siempre hay que tener en cuenta esta posibilidad ya que puede causar cuadros clínicos distintos. (Anexo: Figs. 15 y 16)

VI. CONCLUSIONES

1. En el periodo de estudio (2002-2007) se encontraron 58 casos de Sarcoma de Kaposi, confirmados por estudio histopatológico.
2. La gran mayoría de casos fueron referidos desde los consultorios de Dermatología y Epidemiología, correspondiendo al 46,6% y 44,8% de los casos respectivamente.
3. De estos casos, 45 (77,6%) correspondieron a la variedad asociada a infección por VIH y 13 (22,4%) correspondieron a la variedad Clásica
4. La edad promedio de presentación en el SK asociado a infección por VIH fue de 37,4 años (rango de 24 a 59) y la del SK Clásico fue de 72,6 años (rango de 60 a 88 años). Siendo la mayoría varones entre los 24 a 40 años
5. Hubo un caso predominio de afectación de pacientes del sexo masculino en ambas variedades de SK; siendo un total de 50 casos en varones (86,2%) y 8 casos en mujeres (13,8%).
6. La forma mas frecuente de presentación clínica incluye lesiones múltiples en el 61,5% de casos de la variedad Clásica y el 68,9% para la variedad asociada a VIH, en ambas variedades con compromiso cutáneo predominante. En menor cuantía hubo compromiso de mucosa oral, ganglionar y visceral sólo en los casos de SK asociados a VIH
7. En el SK asociado al VIH la distribución de lesiones cutáneas se dió en miembros, tórax, cabeza y cuello; predominaron los estadios en placa (35,6%) y parche (28,6%) ($p < 0,05$).
8. La distribución de las lesiones cutáneas en los casos de SK Clásico se vió sólo en miembros inferiores (92,3%) y un caso en región genital (7,7%). Las

lesiones cutáneas se presentaron en estadios de placa (53,8%) y nódulo (46,2%) ($p<0,05$).

9. En el SK asociado a VIH los hallazgos histopatológicos mas frecuentes fueron la proliferación vascular marcada (71,1%), la extravasación de hematíes leve (68,9%), presencia de infiltrado linfoplasmocitario leve (55,6%), presencia de cuerpos hialinos citoplasmáticos (55,6%), la presencia de agregados de células fusiformes escasos (48,9%) y los depósitos de hemosiderina escasos (44,4%). Los cuales se correlacionan con las formas de presentación clínica predominante, los estadios de placa y parche.
10. En el SK Clásico los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron la proliferación vascular marcada (84,6%) con agregados de células fusiformes predominantes (53,8%), la extravasación de hematíes leve (38,5%) y los depósitos de hemosiderina escasos (30,8%). Los cuales se correlacionan con las formas de presentación clínica predominante, los estadios de placa y nódulo.

VII. RECOMENDACIONES

1. Es importante reconocer el espectro histomorfológico del SK para evitar potenciales errores en el diagnóstico y con estos el manejo inadecuado de los pacientes.
2. Realizar estudio complementario con inmunohistoquímica para HHV-8 en los casos con dificultad diagnóstica para SK.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Patterson JW: 2006. Non Melanocytic Skin Tumours. AFIP 1st Ed.
- 2 LeBoit E., Burg G., Weedon D. et al: 2006. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Skin tumors. IARC Press, France.
- 3 Dabbs J.: 2006. Diagnostic Immunohistochemistry, 2nd edition. Elsevier, China.
- 4 Weiss S. and Goldblum J: 2008. Enzinger & Weiss Soft Tissue Tumors, 5th edition. Mosby, USA
- 5 Rosai J.: 2004. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th edition. Mosby, USA
- 6 Fletcher C., Unni K., Mertens F. et al: 2002. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press, France.
- 7 Weedon D.: 2006. Piel patología. Marban libros, Madrid.
- 8 Silverberg M. and Abrams D. AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: cancer occurrence in the antiretroviral therapy era. Curr Opin Oncol 2007; 19:446-451
- 9 Pica F. and Volpi A. Transmission of human herpes virus 8: an update. Curr Opin Infect Dis 2007; 20:152-156
- 10 Hernández R., Fernández C., Baptista P.: 2006. Metodología de la investigación. Mc Graw Hill, México.
- 11 Antman K. and Chang Y. Kaposi's Sarcoma. The new England journal of medicine 2000; 342(14):1027-1038.

- 12 Grandez N. y Rivas L. Características clínico-patológicas de los tumores malignos de piel en el Hospital Daniel A. Carrión 1998–2001. *Folia Dermatol.* v.15 n.1 Lima ene./abr. 2004
- 13 Mohanna S., Echaíz J. Perfil clínico y epidemiológico del sarcoma de Kaposi clásico y epidémico: estudio retrospectivo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Folia dermatol. Peru* 2006; 17 (3): 111-117.
- 14 Terukina R. Esquema básico del plan o proyecto de investigación. Curso de metodología de la investigación. 2006
- 15 Kumar V, Abbas A. et al: 2005. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- 16 Oficina General de Epidemiología (OGE) del Ministerio de Salud. Situación del VIH/SIDA en el Perú al 2005.
- 17 Grayson W. y Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagnostic Pathology* 2008, 3:31.
- 18 Rapini R. Practical Dermatopathology, 2005. 1^{era} ed. Elsevier Mosby, China.
- 19 Mohanna S, Ferrufino J, Sanchez J, et al. Epidemiological and clinical characteristic of Classic Kaposi's sarcoma in Peru. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 435-441.
- 20 Elder D., Elenitsas R, et al. Atlas and Synopsis of Lever's histopathology of the skin, 2007. 2^{da} ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- 21 Elder D., Elenitsas R, et al. Lever's histopathology of the skin, 2005. 9^{na} ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- 22 DeVita V., Lawrence T., et al. Cancer. Principles & practice of oncology, 2008. 8^{va} ed. Lippincott Williams & Wilkins.

- 23 Tadrous P. Diagnostic Criteria Handbook in Histopathology, 2007. 1^{era} ed. John Wiley & Sons, Inglaterra.
- 24 Humphrey P., Dehner L. y Pfeife J. The Washington Manual of Surgical Pathology, 2008. 1^{era} ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- 25 Lucas S. Update on the pathology of AIDS. Current Diagnostic Pathology, 2000: 6, 103–112
- 26 Ramdial P. K. Selected topics in HIV-associated skin pathology. Current Diagnostic Pathology, 2000: 6, 113–124
- 27 Ramdial P. K. Dermatopathological challenges in the human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome era. Histopathology, 2010: 56, 39–56

IX. ANEXO

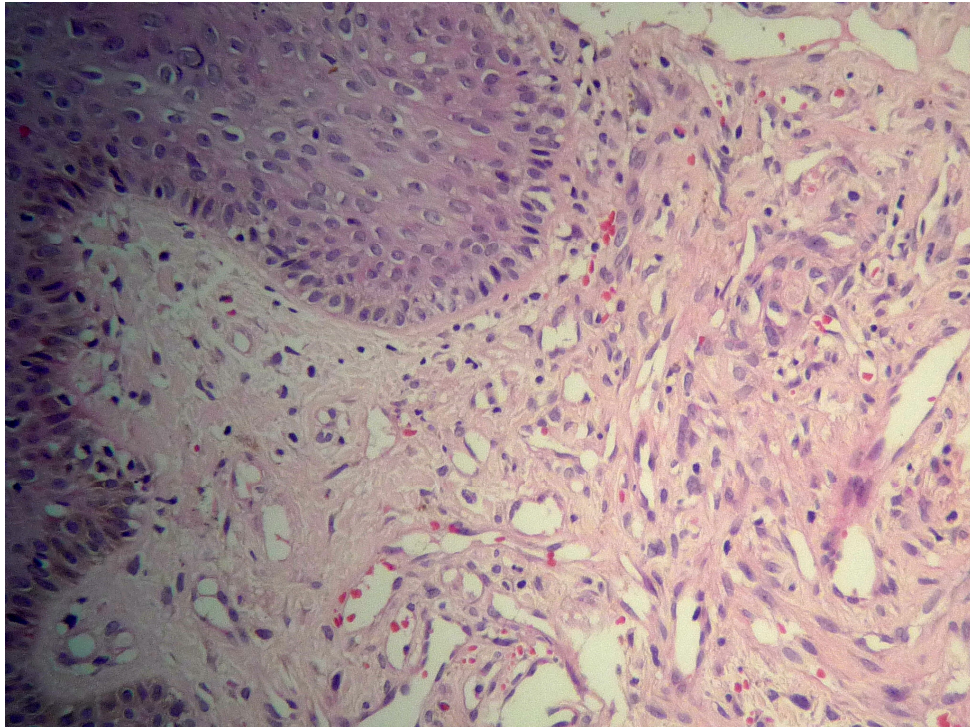


FIG 1.- Pigmentación de la capa basal epidérmica. Vasos sanguíneos con hemorragia, extravasación de hematíes (Estadio mácula/parche)

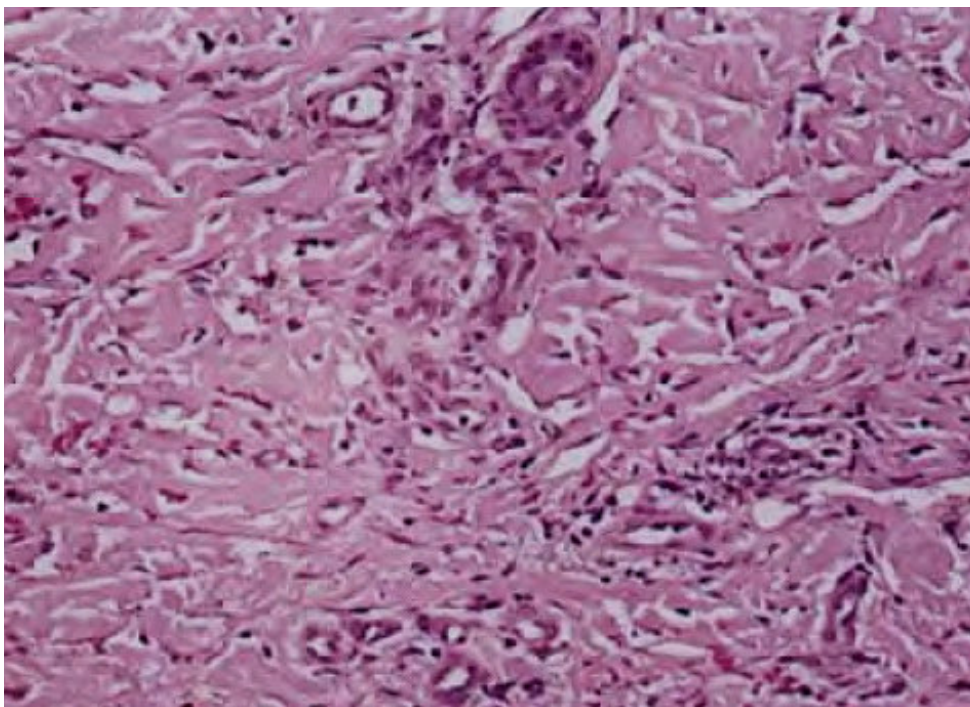


FIG 2.- Vasos irregulares, extravasación de hematíes e infiltrado linfoplasmocitario perianexial (Estadio mácula/parche)

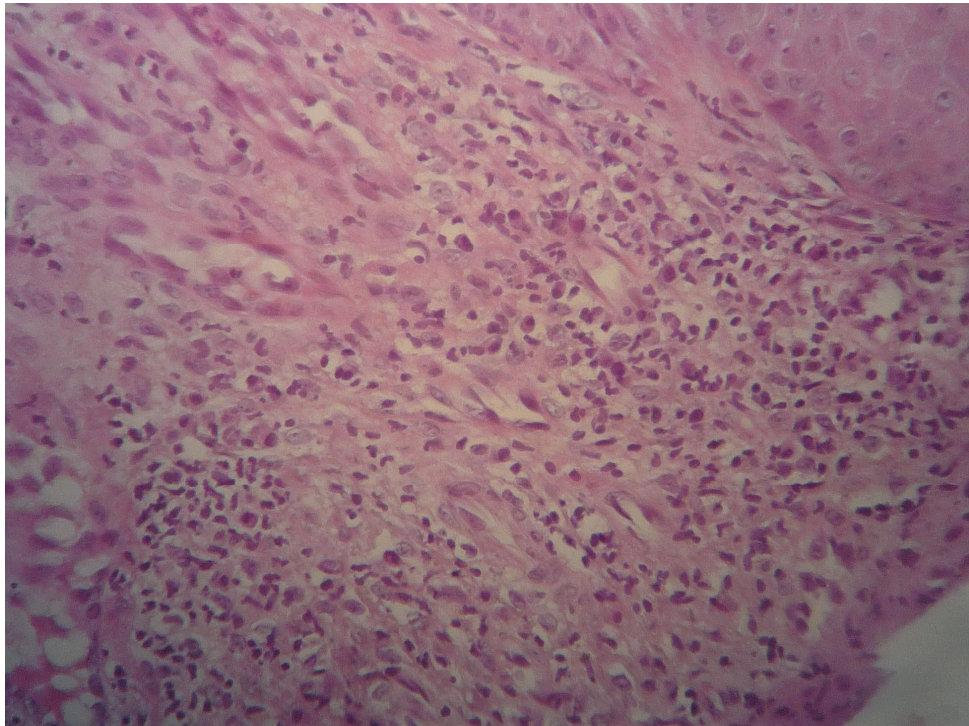


FIG 3.- Detalle del infiltrado perianexial linfoplasmocitario (Estadio mácula/parche)

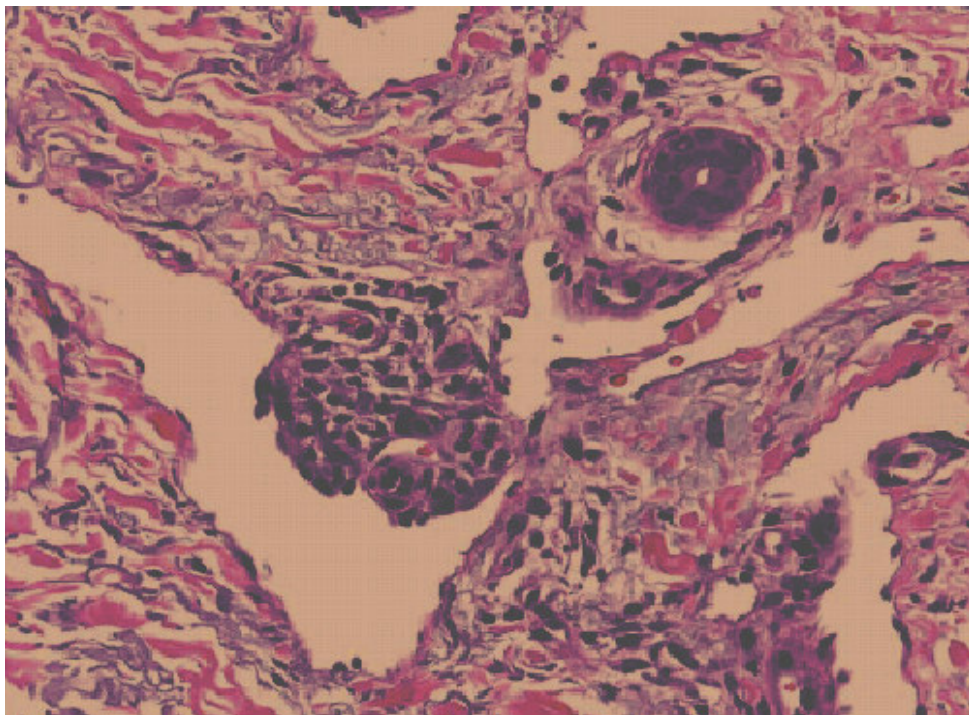


FIG 4.- Signo del promontorio; vasos neoformados que protuyen hacia una luz previamente formada (Estadio mácula/parche)

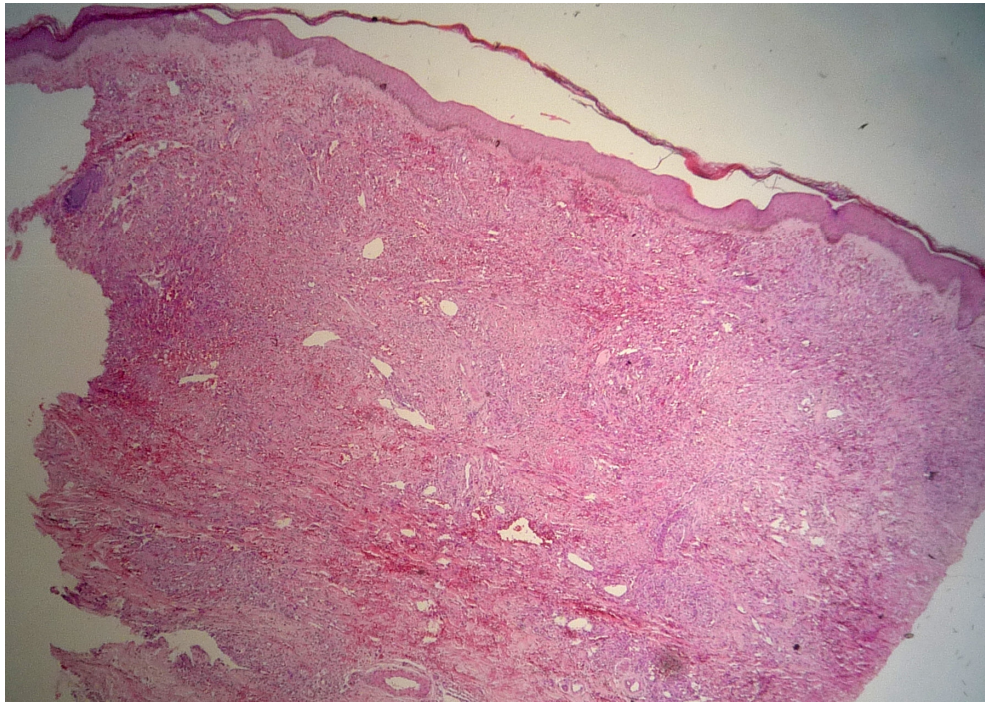


FIG 5.- Marcada extravasación de hematíes, infiltrado difuso de vasos sanguíneos (Estadio en placa).

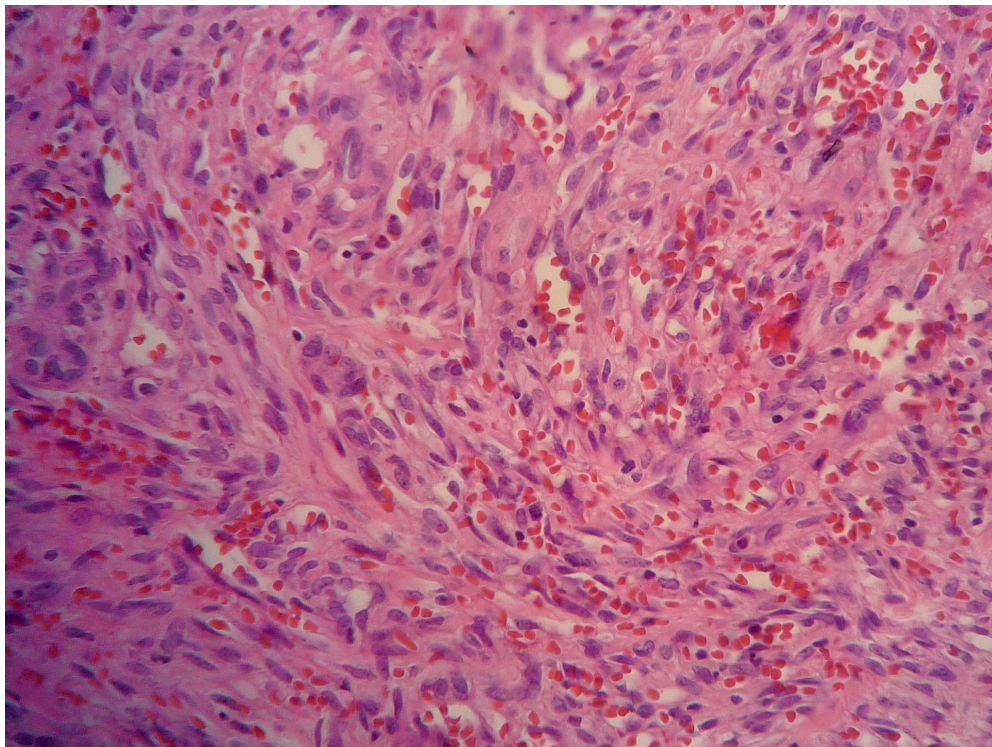


FIG 6.- Pequeños vasos sanguíneos que desplazan el colágeno, extravasación de hematíes y agregados de células fusiformes (Estadio en placa).

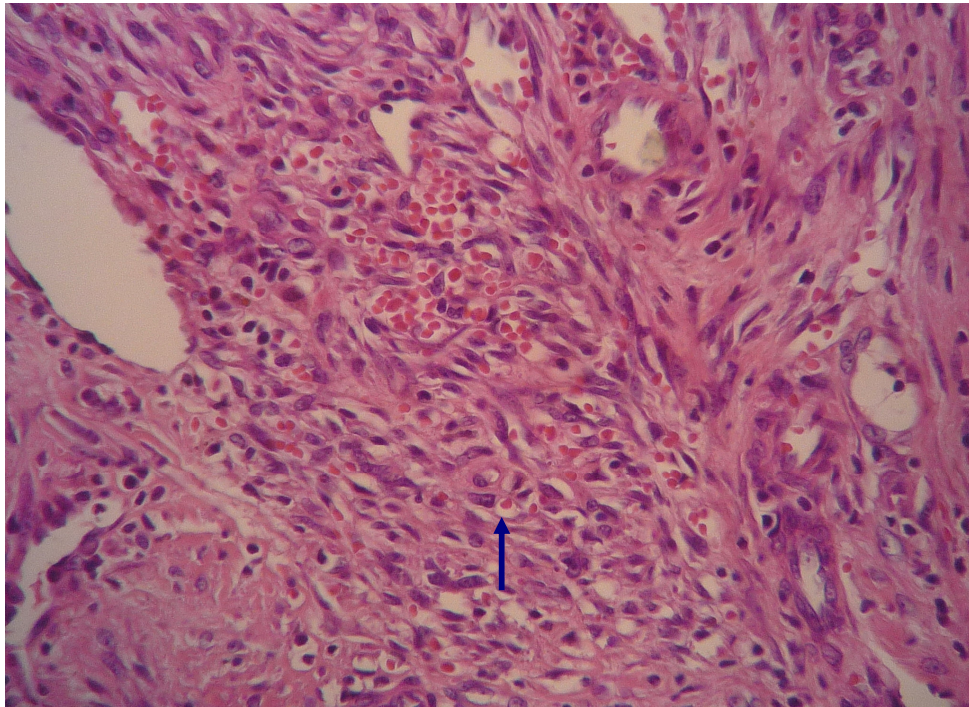


FIG 7.- Presencia de vacuolas paranucleares conteniendo eritrocitos “autoluminación” (flecha) y glóbulos hialinos citoplasmáticos (Estadio en placa)

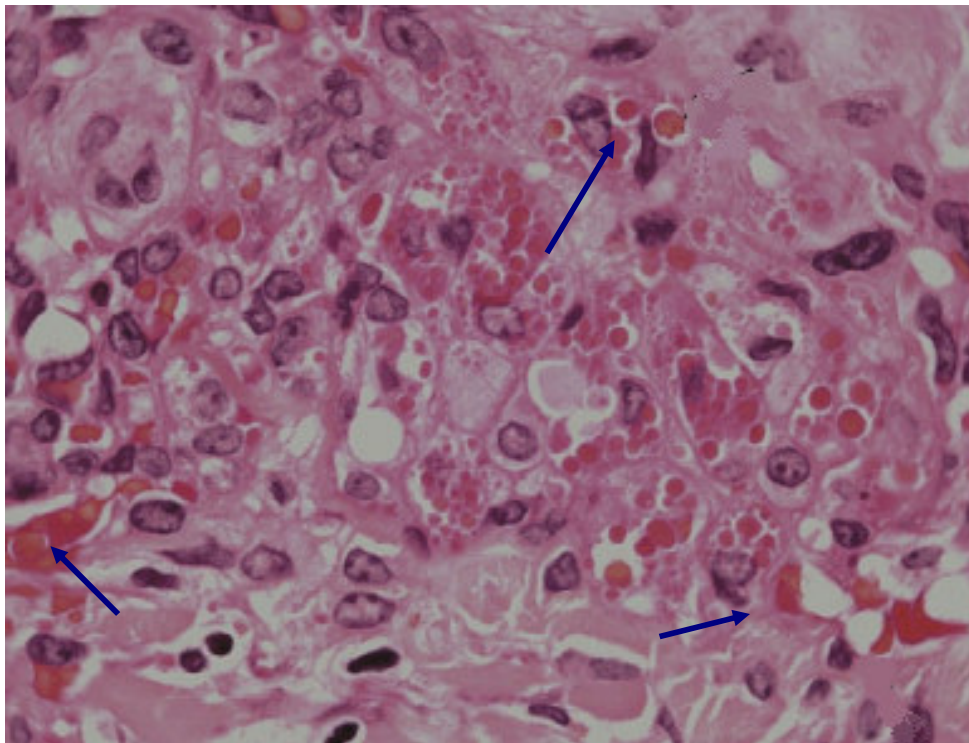


FIG 8.- Detalle de los glóbulos hialinos citoplásmicos y de “autoluminación”(flechas) (Estadio en placa)

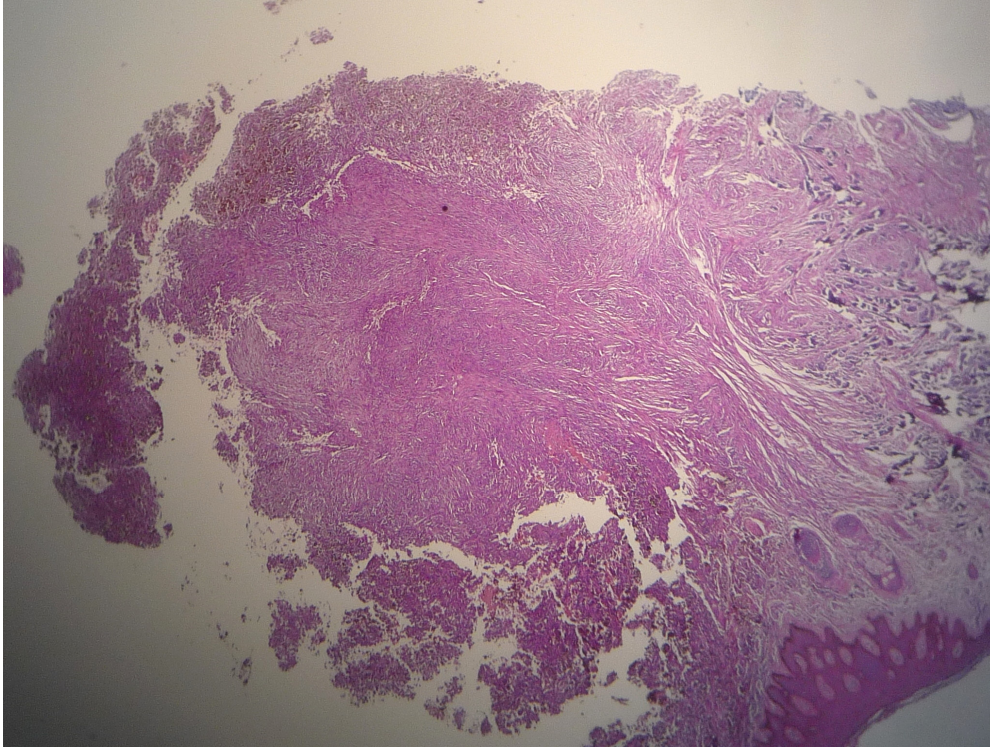


FIG 9.- Nódulo bien definido compuesto predominantemente por agregados fusocelulares que reemplazan el colágeno dérmico, abundantes depósitos de hemosiderina. (Estadio nodular)

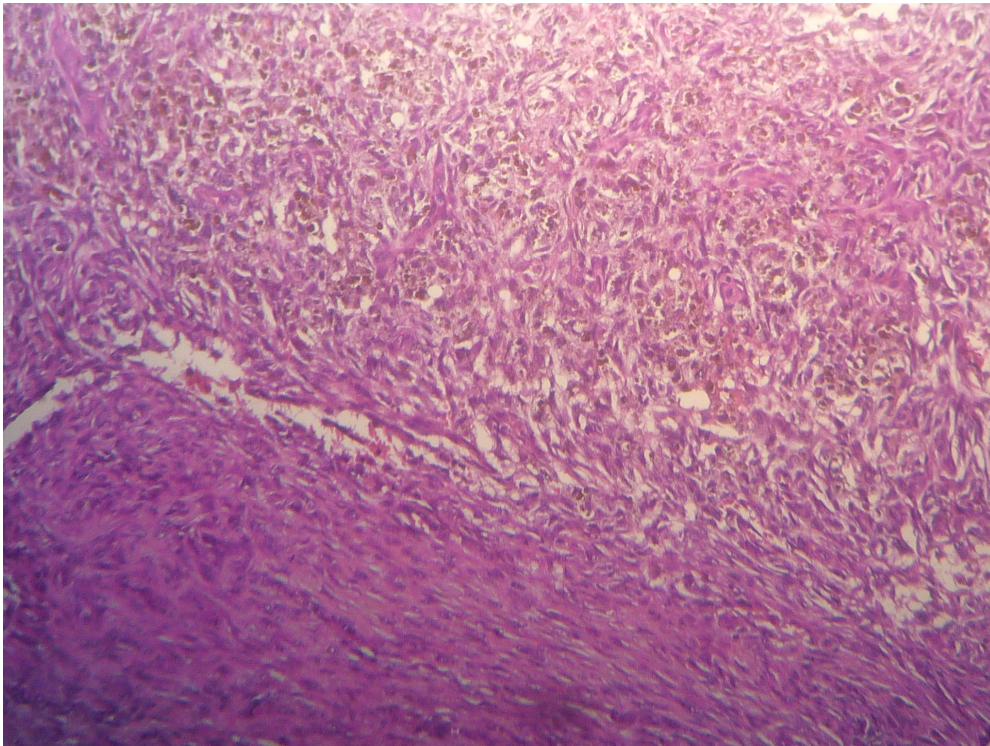


FIG 10.- Agregados fusocelulares, canales finos tipo hendidura y depósitos de hemosiderina (Estadio nodular)

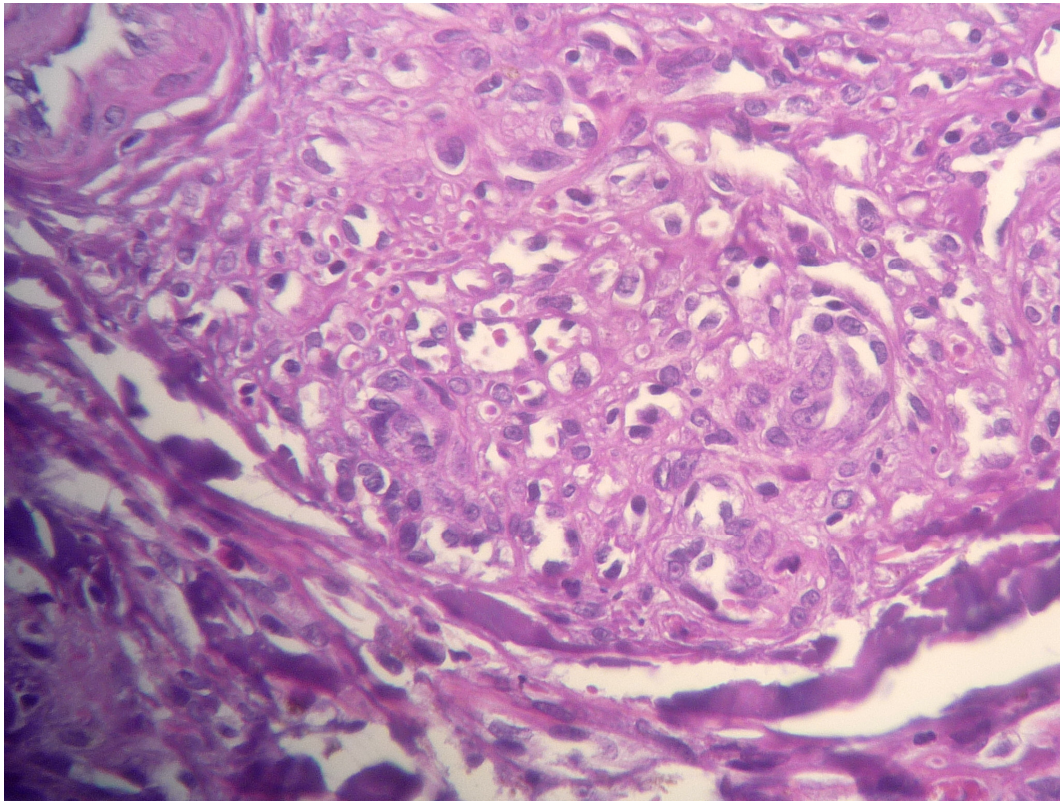


FIG 11.- Red de vasos sanguíneos en un patrón en panal de abeja, conteniendo hematíes o formando canales finos tipo “hendidura”, asociados a componente fusocelular (Estadio nodular).

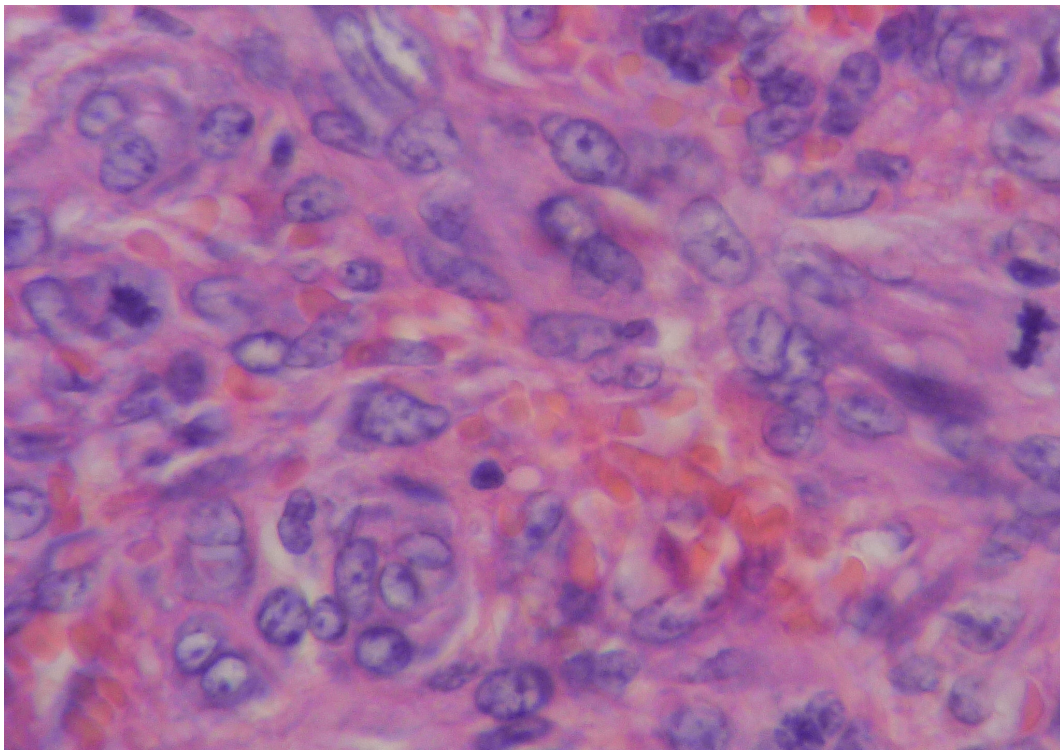


FIG 12.- Las células tumorales pueden mostrar pleomorfismo y figuras mitóticas (Estadio nodular)

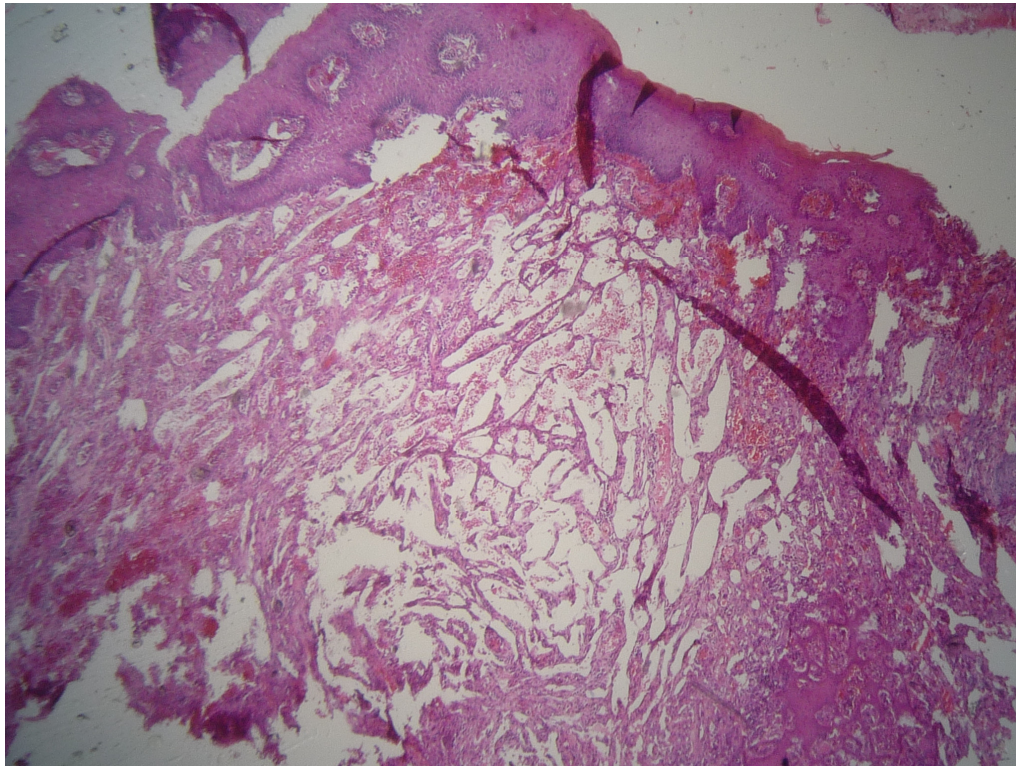


FIG 13.- Lesión nodular de SK con componente linfangiomatoso

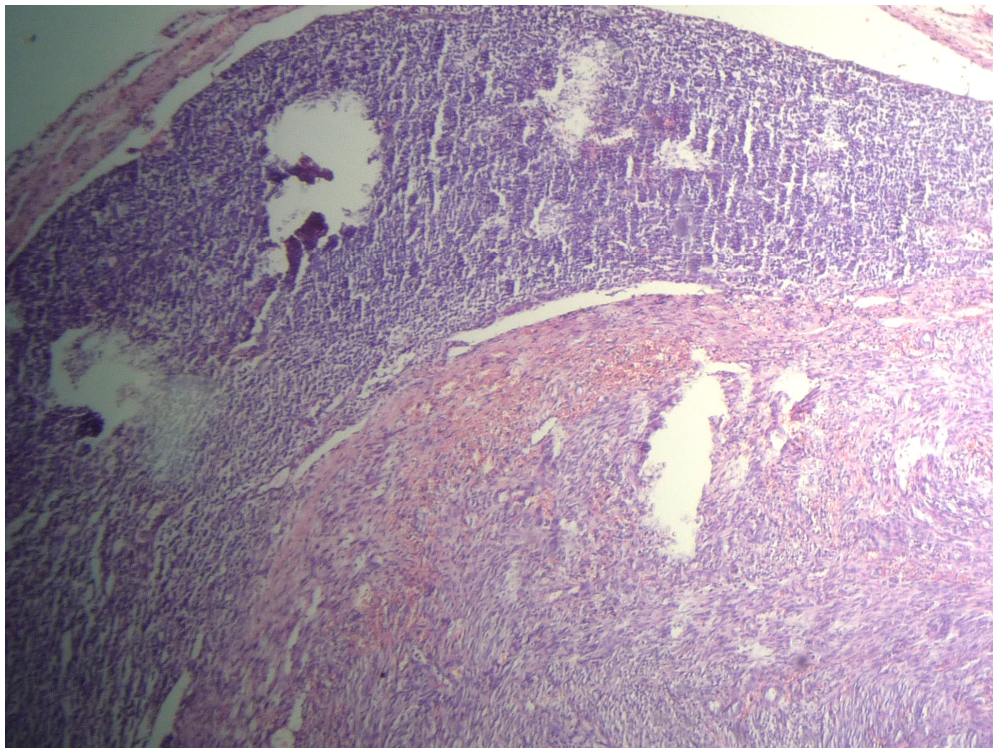


FIG 14.- Compromiso ganglionar por SK.

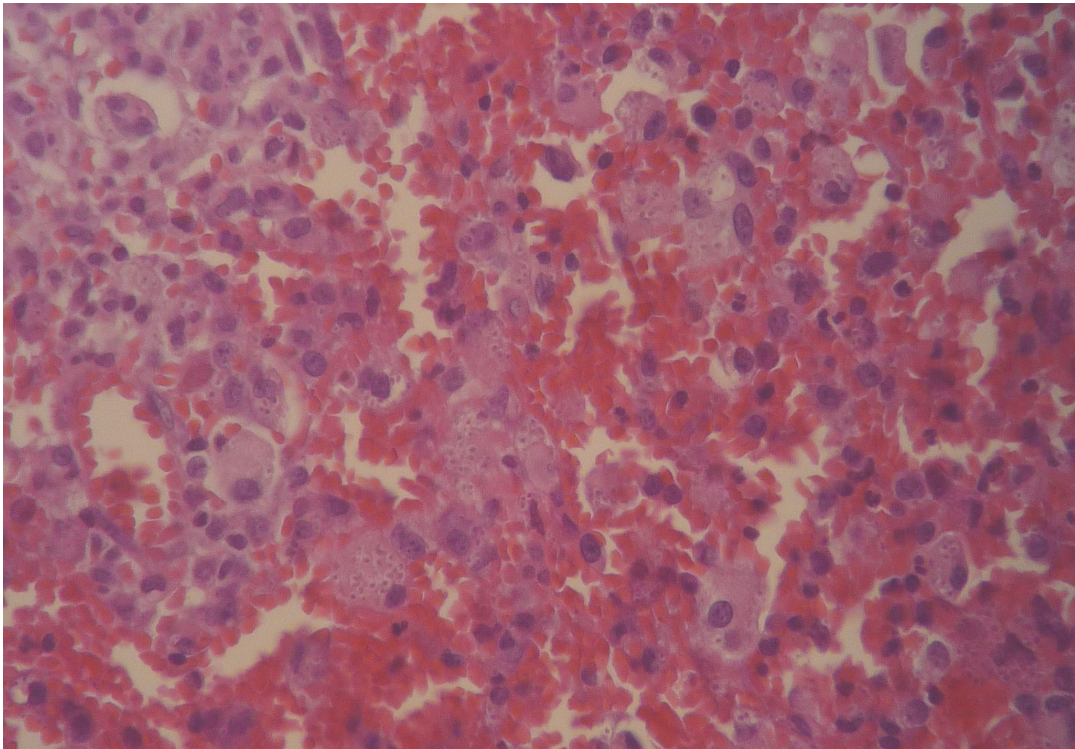


FIG 15.- SK asociado a Histoplasmosis

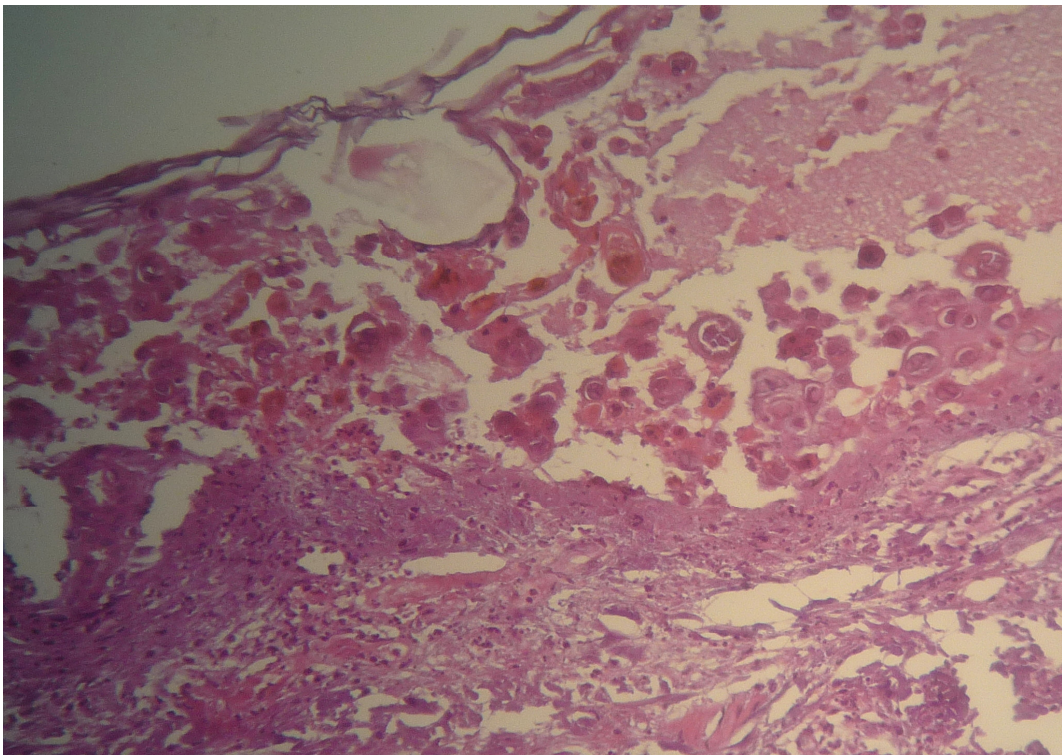


FIG 16.- SK asociado a infección por Herpes.